

## BEST AVAILABLE COPY

XP-002356630

c:\epodata\sealeplogs\rs112852.log

1/1 - (C) FILE CAPLUS  
 AN - 1989:213348 CAPLUS  
 DN - 110:213348  
 ED - Entered STN: 10 Jun 1989  
 TI - Preparation of alanylproline derivatives usable in the drug industry  
 IN - Fodor, Tamas; Fischer, Jancs; Stefko, Bela; Dobay, Laszlo  
 PA - Richter, Gedeon, Vegyeszeti Gyar Rt., Hung.  
 SO - Hung. Teljes, 16 pp.  
 CODEN: HUXEBU  
 DT - Patent  
 LA - Hungarian  
 IC - ICM C07K005-06  
 CC - 34-3 (Amino Acids, Peptides, and Proteins)  
 Section cross-reference(s): 63

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PN - HU44578	A2	19860328	HU 1986-2688	

19860627  
 HU198634 B 19890130  
 PRAI- HU 1986-2688 19860627

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
HU 44578	ICM	C07K005-06

OS - MARPAT 110:213348

SI

AB Title compds. (I; R = H, protective group; R1 = alkyl, alkylamine) are  
 prepd. by redn. of the dihydrofuranone derivs. II. N-[5(R)-Phenyl]dihydro-  
 2(3H)furanon-3(S)-yl]- (S)-alanyl-(S)-proline benzyl ester-HCl (prepn.  
 given) was hydrogenated in MeOH, over Pd/charcoal, to give  
 N-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]- (S)-alanyl-(S)-proline.  
 ST alanylproline deriv prepn drug; dipeptide prepn drug; prolylalanine deriv  
 prepn drug  
 IT 15121-89-8  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (condensation of, with dipeptide deriv.)  
 IT 32489-85-3  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (condensation of, with ethylphenyloxobutencate)  
 IT 120521-92-8  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (cyclization of)  
 IT 105441-31-4 105441-32-5 105499-23-8 105499-24-9 120521-91-7  
 120521-93-9  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (hydrogenolytic ring opening of)  
 IT 105441-36-9P 105499-28-3P  
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT

30.11.2005 17:16:05

(Reactant or reagent)  
(prepn. and cyclization of)

IT 105441-35-8P  
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT

(Reactant or reagent)  
(prepn. and hydrogenation of)

IT 105441-34-7P 105441-37-0P 105499-30-7P 120439-28-3P  
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT

(Reactant or reagent)  
(prepn. and hydrogenolytic ring opening of)

IT 76420-72-9P 76547-98-3P, Lisinopril 120439-27-2P  
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)

(prepn. of)



# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

A bejelentés napja: (22) 1986. VI. 27. (21) 2688/86

A közzététel napja: (41)(42) 1988. III. 28.

Megjelent: (45) 1989. 09. 04.

(11)  
**196834**

B  
Nemzetközi  
osztályjelzett:  
(51) NSZO,

C 07 K 5/06

Országos Találmányi Hivatal  
Szabadalmi Tár.  
\* TULAJDONA \*

Feltaláló(k): (72) dr. Fodor Tamás,  
dr. Fischer János,  
Stefkó Béla,  
Dobay László,  
Budapest, HU

30%	
30%	
10%	
30%	

Szabadalmas: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, HU

(54)

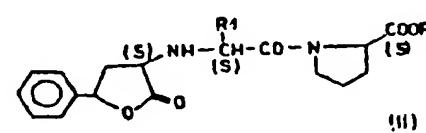
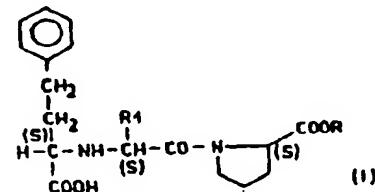
Eljárás N-terminálisán 1-karboxi-alkil-csoportot tartalmazó  
dipeptid-származékok és savaddiciós sóik előállítására

## (57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű dipeptid-származékok és savaddiciós sóik előállítására – ahol az (I) általános képletben

R hidrogénatomot, védőcsoportként terc-butil-, vagy benzilcsoportot jelent,

R1 metílcsoportot vagy 4-amino-butil-csoportot jelent, mely adott esetben N-terc-butoxi-csoporttal véddet, – oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddiciós sóját – mely képletben R és R1 jelentése a tárgyi körben megadott – iners oldószereben, atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten végzett katalitikus hidrogénezéssel redukálunk, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat kiáltván esetben eltávolítjuk.



A találmány tárgya új eljárás N-terminálisán 1-karboxi-alkil-csoportot tartalmazó dipeptidek és gyógyszeres előállítására.

Az (I) általános képletben

R hidrogénatomot, védőcsoportként terc-butil-, vagy benzilcsoportot jelent,

R1 metilcsoportot vagy 4-amino-butil-csoportot jelent, mely adott esetben N-terc-butoxi-csoporttal véddett.

Az (I) általános képletű vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásúak, amely hatás az angiotenzinkonvertáló enzim gátlásán alapszik.

Abban a konkrét esetben, ha az (I) általános képletben R jelentése hidrogénatom és R1 jelentése metilcsoport, az enalaprilat nevű vegyületről van szó, amely az enalapril néven ismert gyógyszerállaponyag metabolitja, de önmagában is hatásos és használt gyógyszerállaponyag. (A.A.Patchett, F.H.Cordes: Advances in Enzymology, Ed.A.Meister, Vol. 57, 1-84 old., John Wiley and Sons, New York, 1985.)

Abban a konkrét esetben, ha R jelentése hidrogénatom és R1 jelentése 4-amino-butil-csoport, a lisinopril nevű gyógyszerállaponyagról van szó.

Az 12401 számú európai szabadalmi leírás két példában mutatja be az enalaprilat előállítását. A 24. példában 2-oxo-4-fenil-vajsavat négyeszeres moláris mennyiségen visznek reakcióba (S)-alanil-(S)-prolin dipeptiddel nátrium-aciano-borhídrid segítségével és ioncserélő kromatografálással 47%-os termeléssel kapják az R,S,S és az S,S,S diasztereomerek keverékét. A diasztereomer keverékét egy újabb oszlopkromatográfiás lépés során választják szét komponenseire (25. példa) és így mindenkor 27%-os kitermeléssel sikerül a kívánt S,S,S diasztereomer elkülönítése. A két lépést együtt figyelembe véve az összkitermelés 12,7–08.

A fenti szabadalmi leírás 57/1, 57/b és 119. példája foglalkozik lisinopril előállításával. Az eljárás a fenti enalaprilat úttal teljesen analóg, így a lisinopril előállítása szintén körülmenyes és rossz nyeredékkel hajtható végre. A szabadalmi nincsenek konkrét adatok, de a szerzők részletesen ismertetik eljárásukat az alábbi közelményben: M.T.Wu és munkatársai: J.Pharm. Sci. 74, 352 (1985). Eszerint ötszörös moláris mennyiségen reagáltatnak 2-oxo-4-fenil-vajsavat N-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolinnal nátrium-ciano-borhídrid jelenlétében, ioncserélő oszlopkromatografálás után 87%-os kitermeléssel izolálják a diasztereomer komponenseket 1:1 arányban tartalmazó terméket, melyet előzetes oszlopkromatográfiás tisztítás után ioncserélő kromatográfiás lépéson választanak szét komponenseire. Igy 25%-os kitermeléssel jutnak el a diasztereomer keverékből a kívánt S,S,S diasztereomerhez. Az összkitermelés a két lépést figyelembe véve alig haladja meg az enalaprilatét.

A 79521 sz. európai szabadalmi leírásban az (S)-alanil-(S)-prolin és az N<sup>E</sup>-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin dipeptidek N-alkilálást 2-oxo-4-fenil-vajsavval kálium-cianid jelenlétében végzett Strecker-szintézissel hajtják végre. Az eljárás nagy hátránya, hogy a diasztereomerek most is 1:1 arányban képződnek és azok elkülönítése csak bonyolult oszlopkromatográfiás úton lehetséges. Az eljárás további hátránya a veszélyes kálium-cianid használata.

Célfelületek ki, hogy találmányunkkal a fent ismertetett hátrányos vonások nagy részét kiküszöbölt

jük.

A találmány tárgya telítő új eljárás az (I) általános képletű dipeptid származékok és savaddiciós sóik előállítására

– ahol az (I) általános képletben

R hidrogénatomot, védőcsoportként terc-butil-, vagy benzilcsoportot jelent,

R1 metilcsoportot vagy 4-amino-butil-csoportot jelent, mely adott esetben N-terc-butoxi-csoporttal védejt, – oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddiciós sóját – mely képletben R és R1 jelentése a tárgyi körben megadott – iners oldószerben, atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten végzett katalitus hidrogénezéssel redukálunk, majd az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat kivánt esetben eltávolítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek sóképzésre alkalmas N atomjainon szervetlen vagy szerves savakkal sókat alkothatnak.

Ha R hidrogénatomot jelent, akkor a szabad C-terminális karboxilcsoport szervetlen vagy szerves bázisokkal sót alkothat.

Ha az előállítás során az (I) általános képletű vegyület sóját kapjuk, akkor abból az (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módszerekkel felszabadíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületben található hárrom kiralitáscentrum mindegyike S konfigurációjú.

A találmány szerinti eljárás értelmében egy (II) általános képletű új vegyületből vagy sójából indulunk ki.

A (II) általános képletű vegyületek előállítását a 192914 lajstromszámú magyar szabadalmi leírás ismerteti. Eszerint a (III) általános képletű vegyületeket – mely képletben R és R1 jelentése a fentiekben megadtak megegyezik, R2 jelentése pedig 1–4 szénatomsos alkilcsoport – R,S,S,S és S,S,S,S diasztereomerjeinek, vagy ezek sóinak tötszöleges arányú keverékét sav jelenlétében ciklikálnak. A ciklikált ecetsav, trifluorecetsav, vagy hasonló ciklikáló reagens jelenlétében, iners oldószerben, 20–100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállítását a 8. példában ismertetjük részletesen.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű alkil-amino-furanon-származékok vagy sóik katalitus hidrogénezéssel egyszerűen, 90% feletti kitermeléssel lehet előállítani.

A (II) általános képletű vegyületben négy kiralitáscentrum található. Ezek közül a furanon-gyűrű 5-ös számú szénatomján található kiralitáscentrum konfigurációja közömbös, mivel ez a kiralitáscentrum a reakció során megszűnik. (Az ábrákon a közömbös kiralitáscentrumokat nem jelöltük.) A lényeg az, hogy a kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű furanon-dipeptidek tartalmazzák a termékben lévő S,S,S konfigurációt, így a diasztereomerek szétválasztására nincs szükség, ezáltal a kitermelési értékek jelentősen megnőnek (95% körüliek).

A (II) általános képletű vegyületek előállítása során kiindulási anyagként használt (III) általános képletű vegyületek azon csoportja, melyeknél R1 jelentése metilcsoport, a 191093 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban ismertetett módon előállított (IV) általános képletű vegyületekből – mely képlet-

ben R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> jelentése megegyezik a (III) általános képletű vegyületeknél alkalmazott jelölések jelentésével – önmagában ismert, közel kvantitatív (99–100%) kitermelést biztosító redukciós lépés segítségével állíthatók elő. Igy a (IV) → (III) → (II) reakció-lépések össztermelése mintegy 90%-os. A (III) általános képletű vegyületek azon csoportja, melyeknél R<sub>1</sub> jelenlése 4-amino-butil-csoport, a fent ismertetett teljesen analóg úton állíthatók elő, melyet a 8. példa végen ismertetünk részletesen.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületek előállítását az (S,S)-konfigurációjú dipeptid részből kiindulva követjük nyomon (a 1929/4 és 1910/93 bajstromszámú magyar szabadalmi leírások, illetve a 8. példa végén leírtak alapján), a kitermelés értékek még akkor is 45–70% között mozognak, mely értékek lényegesen nagyobbak az ismert eljárások megfelelő értékeinek.

További előny, hogy az általunk javasolt eljárás enalapírat esetén nem igényel kromatográfiás lépéseket. Lisinopril esetén az ioncserélő kromatográfia csak a lisinopril-só felszabadjássá miatt szükséges, mivel az vizben kitűnően oldódó vegyület és abból szerves oldószerrel nem extrahálható ki.

Eljárásunk lényege egyetlen hidrogénezési lépés, amely igen enyhe körülmények között is (szabahőmérséklet, atmoszférikus nyomás) közel kvantitatív termeléssel végbe megy.

A reakciós módszerek közül a katalitikus hidrogénezést találtuk a legalkalmasabbnak a reakció végrehajtására. Katalitázorként valamely platinafémet vagy fém-oxidot, elsősorban platinát vagy palládiumot alkalmazunk, alkalmazhatunk azonban Raney-nikkelt is. A katalizátort hordozóra (csontszén, kalcium-karbonát, bárium-szulfát stb.) felvitt formában alkalmazuk.

A reakciót iners szerves oldószerben, például alkanolok, alifás vagy aromás szénhidrogének, éter, észter jelenlétében, atmoszférikus nyomáson, szabahőmérsékleten végezzük. A reakcióidő rendkívül rövid, általában 30 perc elegendő a folyamat véghezviteléhez.

Amennyiben a kapott (I) általános képletű vegyület vagy sója kristályosítással vagy extrakciós módszerekkel nem nyerhető ki a reakcióleányból, akkor kromatográfiás, előnyösen ioncserélő oszlopkromatográfiás módszer segítségével kaphatjuk meg a kívánt terméket.

Ha a kündulási (II) általános képletű vegyület R helyén hidrogénatomot tartalmaz, akkor R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű terméket nyerünk.

Ha R helyén valamely a peptidkémiaiban használatos védőcsoport áll, akkor ezt az (I) általános képletű vegyületet tartalmazhatja, melyből a kérdéses védőcsoport adott esetben önmagában ismert módon, elsősorban trifluorectasavas vagy sósav-dioxános megfontással eltávolítható.

A találomány szerinti eljárást közelebbről a következő példákkal szemléltetjük anélküli, hogy igényünket a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

N-(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)

3,46 g (0,01 mól) N-(R)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(s)-il-(S)-alanil-(S)-prolint 60 ml metanolban

- 5 oldunk és 0,3 g 10%-os csontszenes palládium katalizátor jelenlétében szabahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. 1 môlekvivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szürjük, majd 0 °C hőmérsékletű metanollal mossuk. Az oldószer lepároljuk.  
Kitermelés: 3,27 g (94%) cím szerinti vegyület  
O.p.: 148–151 °C  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -67° (c = 1, 0,1 n sósav)
- 10 2. példa  
N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)  
3,46 g (0,01 mól) N-(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il-(S)-alanil-(S)-prolint 60 ml metanolban oldunk és 0,3 g 10%-os csontszenes palládium katalizátor jelenlétében szabahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. 1 môlekvivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szürjük, majd 0 °C hőmérsékletű metanollal mossuk. Az oldószer lepároljuk.  
Kitermelés: 3,17 (92%) g cím szerinti vegyület  
O.p.: 148–151 °C  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -67° (c = 1, 0,1 n sósav)
- 15 25 3. példa  
N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-klorid  
4,02 g (0,01 mól) N-(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilésztert 30 ml vízmentes etanolban oldunk és 0,4 g 10%-os csontszenes palládium-katalizátor jelenlétében szabahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. 1 môlekvivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szürjük, majd tanollal mossuk. Az etanolat vákuumban lepároljuk. A maradék olajat diethyl-éterben oldjuk és sósav gáz bevezetésével a pH-értéket 4-esre állítjuk be, majd a kivált címben szereplő hidrogén-klorid sót kiszürjük, diethyl-éterrel mossuk. Kitermelés: 4,18 (95%) g cím szerinti vegyület  
O.p.: 91 °C (bomlás közben)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -63° (c = 1, metanol)
- 30 35 40 45 50 55 60 4. példa  
N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-klorid  
4,38 g (0,01 mól) N-(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-kloridot 30 ml vízmentes katalizátor jelenlétében szabahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. 1 môlekvivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szürjük, majd etanolatossal lepároljuk. Az etanolat vákuumban lepároljuk, a maradékot diethyl-éter segítségével kristályosítjuk. Kitermelés: 4,20 (95%) g cím szerinti vegyület  
O.p.: 91 °C (bomlás közben)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -63° (c = 1, metanol)
5. példa  
N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)
- A 3. vagy a 4. példa szerint előállított 4,4 g (0,01 mól) N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-kloridot 25 ml 5 n sósavas dioxánban oldunk és szabahőmérsékleten két órán át állítsa hagyjuk. Az oldószer lepároljuk, a ma-

radéket vizben oldjuk és az oldat pH-értékét 3-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal. A kivált terméket szűrjük és kivánt esetben nyolcszoros mennyiségi vízből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 3,10 (90%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 148–151 °C

$[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$  (c 1, 0,1 n sósav)

6. példa

N-(5(R)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il)-(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-klorid (A 7. példa kiindulási anyaga.)  
5,16 g (0,01 mól) N-(1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-3-oxo-propil)-(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-kloridot oldunk 30 ml metanolban és joges-vizes hűtés közben kis részletekben hozzáadunk 1,1 g (0,02 mól) kálium-bórhidridet. Jeges hűtés közben 10 órán át keverjük, majd 10 ml 1 n sósavoldattal a redukáló reagens feleslegét elbontjuk. A reakcióleget ezután háromszor 50 ml kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist száritás után lepároljuk. A maradék 5,19 g olajat oldjuk 50 ml acetonban, és hozzáadunk 0,01 mól 3 n sósavas etil-acetátot oldatot és 1 ml jégécsetet, majd 60 °C-on melegenitve 6 órán át a reakcióleget kevertetjük. A reakcióleget hűtjük, a kivált kristályos anyagot szűrjük, acetonnal mossuk.

Kitermelés: 3,00 (64%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 215–220 °C

7. példa

N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)  
3,0 g (0,0063 mól) N-(5(R)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il)-(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-kloridot 60 ml metanolban oldunk és 0,1 g 10%-os csontszenes palládium katalizátor jelenlétében szabahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezük, 2 mólekivalens hidrogén felvétele után (kb. 30 perc) a katalizártot szűrjük majd metanoljalossuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot oldjuk 20 ml vizben, az oldat pH-értékét 3-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal, majd a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. A csapadékot metanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 2,08 (94%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 148–151 °C

$[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$  (c = 1, 0,1 n sósav)

8. példa

Na-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-(S)-lizil-(S)-prolin (lisinopril)  
0,48 g (0,001 mól) Na-(5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il)-(S)-lizil-(S)-prolin-dihidrogén-kloridot 10 ml vizmentes etanolban oldunk és 0,05 g 10%-os csontszenes palládium katalizátor jelenlétében szabahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezük. 1 mólekivalens hidrogén felvétele után (kb. 40 perc) a katalizártot szűrjük majd etanoljalossuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradék szírárd dihidrogén-klorid sót 1 ml desztillált vizben oldjuk és 5 ml Bio-Rad AG 50 W X 8 kationcserélő-gyanta segítségével a sót felszabadítjuk, majd a szabad bázist a gyantáról 2%-os pirodines vizzel eluáljuk. Az eluáratot biofilizáljuk, majd a nyerterméket acetonitrilből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,37 (88%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 162–165 °C

$[\alpha]_D^{25} = -24,2^\circ$  (c = 2, metanol)

5

A kiindulási anyag előállítása:

a.) Na-(1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-3-oxo-propil)-Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butil-észter  
3,99 g (0,01 mól) Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butil-észter és 2,24 g (0,01 mól) E-etyl-4-fenil-4-oxo-2-butenoátot 30 ml etil-acetáttal 0–5 °C-on keverjük, majd 1,16 g (0,01 mól) maleinsavat hozzáadva 10 órán át 0 °C-on kristályosítjuk. A kivált terméket szűrjük, 10 ml 0 °C-os etil-acetáttal, majd 10 ml dietil-éterrel mosssuk.

Kitermelés: 2,74 g (38%) g cím szerinti vegyület maleit sója

O.p.: 91–94 °C

$[\alpha]_D^{25} = -33,88^\circ$  (C = 1, metanol)

20 A kárott szilárd sót sztöchiometrikus mennyiségi K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vizes oldatában oldjuk, az oldatot etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázisról az oldószert lepároljuk. Igy a cím szerinti vegyületet 95%-os kitermeléssel kapjuk meg maleit sójából.

25 A peptidkomponens regenerálása

Az etil-acetátos anyalúg pH-értékét 8-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáton száritjuk, szűrjük, majd 0,56 g (0,062 mól) oxálsavat adunk az oldathoz és 0,01 g triethyl-amin jelenlétében 6 órán át 60 °C-on kevertetjük. A kapott szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük. Kitermelés: 2,3 g (38%) Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter oxalát

O.p.: 160–162 °C

30 A peptidkomponens regenerálása

Az etil-acetátos anyalúg pH-értékét 8-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáton száritjuk, szűrjük, majd 0,56 g (0,062 mól) oxálsavat adunk az oldathoz és 0,01 g triethyl-amin jelenlétében 6 órán át 60 °C-on kevertetjük. A kapott szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük. Kitermelés: 2,3 g (38%) Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter oxalát

O.p.: 160–162 °C

b.) Na-(5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il)-(S)-lizil-(S)-prolin-dihidrogén-klorid

6,03 g (0,01 mól) Na-(1(S)-etoxikarbonil-3-oxo-propil)-Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter 80 ml etil-acetáttal oldunk, majd 3,34 ml (0,01 mól) 3 n sósavas etil-acetátot és 0,6 g 10%-os csontszenes palládiumpot adunk hozzá. Szabahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezük, 1 mólekivalens hidrogén felvétele után a katalizártot szűrjük, az etil-acetátot lepároljuk.

Kitermelés: 6,28 g (98%) Na-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-3-(R,S)-hidroxi-propil)-Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-klorid.

A fenti diasztereomersó elegyet 20 ml 6 n sósavas dioxánban oldjuk, majd szabahőmérsékleten keverjük 2 órán át. A sósavas dioxánt lepároljuk, a maradékot etil-acetáttal szuszpendáljuk, szűrjük, mosssuk elég-ször dietil-éterrel, majd 40 °C-os forrpontú petróleummal, végül exszíkkátorban foszfor-pentoxid felett száritjuk.

Kitermelés: 4,04 (85%) g cím szerinti vegyület

Rf: 0,59 (R,S,S,S-diasztereomer,2HCl)

0,65 (S,S,S,S-diasztereomer,2HCl)

196.834

futtatóegy: etil-acetát:n-butanol:jégecet:víz= 1:1:1:1

## 9. példa

$\text{Na}^+/\text{l(S)-karboxi-3-fenil-propil}/-(\text{S})\text{-lizil-(S)-prolin}$  (lisinopril)  
 $0,6 \text{ g (0,001 mól) } \text{Na}^+/\text{S(R)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il}/\text{N-terc-butoxi karbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-kloridot}$  10 ml vízmentes metanolban oldunk és 0,06 g 10%-os csontszemes palládium katalizátor jelenlétében. 1 mólékviválangs hidrogén felvétele után (kb 40 perc) a katalizátor szűrjük, majd metanollal mossuk, majd az oldószeret csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott szlárd  $\text{N-a/l(S)-karboxi-3-fenil-propil}/\text{N-terc-butoxi-karbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-klorid sót}$  ( $R_f = 0,59$ , piridin: jégecet:víz:etil-acetát=16:5:9:70) 5 ml 6N sósavas dioxánban oldjuk és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószeret lepároljuk, a maradékot 1 ml desztillált vízben oldjuk és 5 ml Bio-Rad AG 50 W X 8 kationcserélő gyanta segítségével a sót felszabadítjuk, majd a szabad bázist a gyantáról 2%-os piridines vízzel eluáljuk. Az eluátumot liofilizáljuk, majd a nyerterméket acetoniitrilből átkristályosítjuk.  
Kitermelés: 0,36 (85%) g cím szerinti vegyület  
O.p.: 162.-165 °C  
 $[\alpha]_D^{25} = -24.2^\circ$  (c = 2, metanol)

5

10

15

20

25

30

10. példa  
 $\text{N-/l(S)-karboxi-3-fenil-propil}/-(\text{S})\text{-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-klorid}$

$4,72 \text{ g (0,01 mól) } \text{N-/S(R)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il}/-(\text{S})\text{-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-kloridot}$  70 ml metanolban oldunk és 0,15 g 10%-os csontszemes palládium katalizátor jelenlétében atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. 1 mólékviválangs hidrogén felvétele után a katalizátor szűrjük, metanollal mossuk, az oldószeret lepároljuk.

Kitermelés: 4,65 (98%) g cím szerint vegyület  
 $R_f: 0,33$

(futtatóegy: piridin:jégecet:víz:etilacetát = 15:5:9:70).

## Szabadalmi igény pont

Eljárás (I) általános képletű dipeptid származékok és savaddiciós sóik előállítására

— ahol az (I) általános képletben

$\text{R}$  hidrogénatmot, védőcsoportként terc-butil-, vagy benzilcsoportot jelent,

$\text{R}_1$  metilcsoportot vagy 4-amino-butilcsoportot jelent, mely adott esetben  $\text{N-terc-butoxi-csoporttal}$  véddet, — a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddiciós sóját — mely képletben  $\text{R}$  és  $\text{R}_1$  jelentése a tárgyi körben megadott — iners oldószerben, atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten végzett katalitikus hidrogénezéssel redukálunk, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat kívánt esetben eltávolítjuk.

1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

BEST AVAILABLE COPY

196.834  
Nemzetközi osztályozás: C 07 K 5/06

